

## © EPODOC / EPO

PN - JP4021635 A 19920124  
 TI - TOXICITY-SUPPRESSING AGENT OF ACETALDEHYDE AND DRINK AND FOOD EFFECTIVE IN SUPPRESSION OF TOXICITY OF ACETALDEHYDE  
 AB - PURPOSE: To obtain a toxicity-suppressing agent containing an alanine-derived dipeptide as an active ingredient and used for prevention or treatment before, during or after taking alcoholic drink.  
 CONSTITUTION: The objective toxicity-suppressing agent containing a dipeptide expressed by the formula (either one of X and Y is alanine residue and the other is arbitrary amino acid residue), preferably L-alanyl-L-valine, L-valyl-L-alanine, L-alanyl-L-leucine or L-leucyl-L-alanine as an active ingredient. The dipeptide is preferably formulated at an amount of 0.5-20g per one recipe to prepare a preparation, a drink and a food.  
 FI - A23L1/03; A23L2/26; A61K37/02+ADQ; A61P39/02; C07C31/08; C07C47/06&Z; C07K5/06; C07K5/06&Z  
 PA - SUNTORY LTD  
 IN - SUWA YOSHIHIDE; ITAGAKI SAWAKO; KITAGAWA YOSHINORI; KODA YASUSHI  
 AP - JP19900126284 19900516  
 PR - JP19900126284 19900516  
 DT - I

## © WPI / DERWENT

AN - 1992-076744 [10]  
 TI - Agent for inhibiting toxicity of acetaldehyde and alcoholic liquor - contains alanine-originating dipeptide contg. one other amino acid, and overcomes aldehyde dehydrogenase deficiency  
 AB - J04021635 The agent contains an alanine-originated dipeptide of formula L-X-L-Y (one of X and Y is the alanine residue; and the other a residue from any other amino acid). A new drink also contains the alanine-originated dipeptide(s).  
 - The dipeptides are opt. synthesised or extracted from natural matter. Available dipeptides include L-alanyl-L-valine, L-valyl-L-alanine, L-alanyl-L-leucine, L-leucyl-L-alanine, L-alanylglycine, L-alanylglutamic acid, L-alanyl-L-alanine, L-alanyl-L-isoleucine, L-alanyl-L-tyrosine, L-alanyl-L-tryptophan and L-alanyl-L-phenylalanine, esp. L-alanyl-L-valine. Available agent forms include capsules, tablets, powder, granules, drinks, injection agents and drops. Available excipients and supports include lactose, sucrose, liq. sugar, magnesium stearate, oxypropylcellulose, vitamins, citric and malic acid, perfumes and inorganic salts. The agent is usually added to liquor, mineral water and other drinks and confectionery, such as candies. The addn. ratio of the dipeptides is pref. 0.5-20g every dosage. The agent is opt. used for prevention or remedy.  
 - USE/ADVANTAGE - Allows healthy drinking of liquor, esp. for persons having a defect w.r.t. aldehyde dehydrogenase (e.g. approx. 50% of Japanese) and quite safe to the body. (5pp Dwg.No.0/0)  
 IW - AGENT INHIBIT TOXIC ACETALDEHYDE ALCOHOLIC LIQUOR CONTAIN ALANINE ORIGIN DI PEPTIDE CONTAIN ONE AMINOACID OVERCOME ALDEHYDE DEHYDROGENASE DEFICIENT  
 PN - JP4021635 A 19920124 DW199210 000pp  
 IC - A23L1/03 ; A23L2/26 ; A61K37/02 ; C07C31/08 ; C07C47/06 ; C07K5/06  
 MC - B06-D01 B10-B02B B12-J01 B12-J05 D03-H01T E06-D01 E10-B02B  
 DC - B05 D13 E19  
 PA - (SUNR ) SUNTORY LTD  
 AP - JP19900126284 19900516  
 PR - JP19900126284 19900516

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-21635

⑮ Int. Cl.<sup>5</sup>

A 61 K 37/02  
A 23 L 1/03

識別記号

ADQ

庁内整理番号

8317-4C  
6977-4B  
6977-4B

⑬ 公開 平成4年(1992)1月24日

A 23 L 1/03

※  
審査請求 未請求 請求項の数 2 (全5頁)

⑭ 発明の名称 アセトアルデヒドの毒性抑制剤およびアセトアルデヒドの毒性抑制  
に有効な飲食物

⑯ 特 願 平2-126284

⑰ 出 願 平2(1990)5月16日

⑱ 発 明 者 諏 訪 芳 秀 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー株  
式会社基礎研究所内

⑲ 発 明 者 板 垣 佐 和 子 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー株  
式会社基礎研究所内

⑳ 発 明 者 北 川 義 徳 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー株  
式会社基礎研究所内

㉑ 出 願 人 サントリー株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号

㉒ 代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外4名

最終頁に続く

明 細 書

1. [発明の名称]

アセトアルデヒドの毒性抑制剤およびアセトアル  
デヒドの毒性抑制に有効な飲食物

2. [特許請求の範囲]

1. 式: L-X-L-Y (式中、XおよびYのうち  
いずれか一方はアラニン残基を表し、そして他方  
は任意のアミノ酸残基を表す) で示されるアラニ  
ン由来ジペプチドを有効成分とするアセトアル  
デヒドの毒性抑制剤。

1. 式: L-X-L-Y (式中、XおよびYのうち  
いずれか一方はアラニン残基を表し、そして他方  
は任意のアミノ酸残基を表す) で示されるアラニ  
ン由来ジペプチドをアセトアルデヒドの毒性抑  
制に有効な量で含有してなる飲食物。

3. [発明の詳細な説明]

(産業上の利用分野)

本発明は、アラニン由来ジペプチドを有効成  
分とするアセトアルデヒドの毒性抑制剤およびア  
ラニン由来ジペプチドをアセトアルデヒドの毒

性抑制に有効な量で含有してなる飲食物に関し、  
さらに詳しくはアルコール飲料摂取に伴い血中に  
生じるアセトアルデヒドのもたらす毒性から生体  
を防御する薬剤および飲食物に関する。

(従来の技術)

アルコール、特にエチルアルコールは主に肝臓で  
アルコール脱水素酵素によって酸化され、アセトアル  
デヒドに変換される。また、その一部はミクロゾ  
ームのエタノール酸化系(microsomal ethanol  
oxidising system: MEOS)やペルオキシゾームに存  
在するカタラーゼによってもアセトアルデヒドへ  
と酸化される(L. J. Ericka および P. M. S. Cleark,  
Biochemistry of alcohol and alcoholism, Ellis  
Horwood Ltd., Chichester, 1979)。アセトアルデヒ  
ドは更にアルデヒド脱水素酵素により酢酸に変換  
される。肝臓に取り込まれたアルコールの約15%は  
酢酸として循環系に放出されることになる  
(Lundquist, E. et al., J. Clin. Invest., Vol. 41,  
955-961, 1962)。一般に飲食後の健康人の血中アル  
コール濃度は0.01-0.1%である(Lundquist, F., The

metabolism of alcohol, 1-52, Biological basis of alcoholism, Wiley-Interscience, Toronto, 1971)。一方、アセトアルデヒドの血中濃度はアルコールの1/1000程度である。

アセトアルデヒドはアルコール代謝上不可避的な生成物であり、アルコール飲料を過度に摂取したときの急性中毒やいわゆる「悪酔」の主因を形成すると考えられているが、近年、飲酒に伴うアセトアルデヒドの下記のような副次的な作用についても明らかにされつつある。

- (1) 酸化的リン酸化の阻害、および脳、肝におけるコエンザイムA活性の抑制(Beer, C.T. および Quastel, J.H., Can. J. Biochem. Physiol., Vol. 36, 531-541, 1958)。
- (2) カテコールアミンの遊離の促進、およびそれに伴う心機能の低下(McCloy, R.B. et al., Cardiovasc. Res., Vol. 8, 216, 1974)。
- (3) テトラヒドロイソキノリン類の生成。本物質はノルエビネフリンやエビネフリンとアセトアルデヒドが縮合することにより生成され、アルコール依

存症の主因を形成するとの説がある(Sandler, M. et al., Nature(London), Vol. 241, 439-443, 1973)。

(4) テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン類の生成。本物質は、アセトアルデヒドとインドールアミン類の縮合により形成され、やはりアルコール依存症に関与するとされている(Rahwan, R.G., Toxicol. Appl. Pharmacol., Vol. 34, 3-17, 1975)。

(5) 心拍数、換気、死腔の増加(Asmussen, E. et al., Acta Pharmacol. Toxicol., Ser. 4, 311-320, 1948)。

(6) 突然変異原性および染色体異常誘発(Obe, G. および Ristow, H., Mutation Res., Vol. 65, 229-259, 1979)。

アルコール飲料を健康的に嗜むためには、アセトアルデヒドの毒性による上記生体への不都合な作用を低下させることが望ましい。上記の(1)-(6)の好ましからざる副次的な作用についてもアセトアルデヒド濃度を減少させることにより直接、あるいは間接的に緩和することができる。

アセトアルデヒドの毒性を抑制することは、日本人をはじめとするモンゴロイドでは、遺伝的に

アセトアルデヒド脱水素酵素(タイプ1)の欠損が約50%の人々に見られ、この酵素の欠損者におけるアルコール摂取後の血中アセトアルデヒド濃度は欠損していない正常な人と比べ、著しく高い(約11倍)ことが指摘されている(Harada, S., Lancet, I, 982, 1981)。

こうした観点からアセトアルデヒドの血中濃度を低下させる物質がすでにいくつか研究されている。例えば、血中のアセトアルデヒド濃度を減少させる物質としては、L-システイン、L-2-メチルチアゾリジン-4-カルボン酸、チアミン塩酸(Springer, H. et al., Agents and Actions, Vol. 4/2, 125-130, 1974)、重亜硫酸ナトリウム、D-ベニシラミン(Nagasawa, H.T. et al., Life Sci., Vol. 20, 187-194, 1977)、ニコチンアミド(Eriksson, C., J. P., FEBS Lett., Vol. 40, 317, 1974)が報告されている。

しかしながら、L-システイン、チアミン塩酸、D-ベニシラミンなどのSB基を有する化合物の有効性については、D-ベニシラミンが臨床的に許容される投与量域ではアセトアルデヒド血中濃度につい

てなんら効果を及ぼさないことから否定的見解も出されている(Inoue, K. et al., Jpn. J. Alcohol & Drug Dependence Vol. 13(1), 74-82, 1984)。また、L-システインは比較的毒性があり、他のチオール化合物も本発明の目的とは別の薬理作用も併せ持つことから、理想的なアセトアルデヒドの毒性低下剤とは言い難い。一方、最近、藤原らによりアミノ酸の一つであるL- $\alpha$ -アラニンがアセトアルデヒドの急性毒性を有効に抑制すること、この効果がアラニンによるカテコールアミン拮抗作用であることが報告されている。(Fujiwara, H. et al., Jpn. J. Alcohol & Drug Dependence, Vol. 23(1), 58-69, 1982)。

【発明が解決しようとする課題】

本発明者らは、L- $\alpha$ -アラニンと同定度もしくはL- $\alpha$ -アラニンより効果の強い新たなアセトアルデヒドの毒性抑制剤を検索する目的でアラニン由来ジペプチドおよびトリペプチドをはじめとするオリゴペプチドを中心として研究を進めた。

【課題を解決するための手段】

その結果、既知のアラニン由来ジペプチドが血中アセトアルデヒドの毒性から生体を極めて有効に防御し、その作用が強力であることを見だし、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、式： $L-X-L-Y$ （式中、 $X$ および $Y$ のうちいずれか一方はアラニン残基を表し、また他方は任意のアミノ酸残基を表す）で示されるアラニン由来ジペプチドを有効成分とする、生体内に生じたアセトアルデヒドの毒性抑制剤および該アラニン由来ジペプチドをアセトアルデヒドの毒性抑制に有効な量で含有してなる飲食物を提供するものである。

本発明に係わるジペプチドは通常の合成法により得られるが、天然物からの抽出物質でもよく、市販されているものでもよい。その具体例としては、たとえばL-アラニル-L-バリン、L-バリル-L-アラニン、L-アラニル-L-ロイシン、L-ロイシル-L-アラニン、L-アラニルグリシン、L-アラニルグルタミン酸、L-アラニル-L-アラニン、L-アラニル-L-イソロイシン、L-アラニル-L-チロシン、L-アラニル-L-

-トリプトファン、L-アラニル-L-フェニルアラニン、などが、好ましくはL-アラニル-L-バリン、L-バリル-L-アラニン、L-アラニル-L-ロイシン、およびL-ロイシル-L-アラニンがあげられ、とくに好ましくはL-アラニル-L-バリンがあげられる。

本発明の毒性抑制剤の有効成分であるアラニン由来ジペプチドは、薬学的に許容されうる賦形剤、担体等の薬品および食品分野で慣用の補助成分、例えば乳糖、ショ糖、液糖、蜂蜜、ステアリン酸マグネシウム、オキシプロピルセルロース、各種ビタミン類、クエン酸、リンゴ酸、香料、無機塩などとともに、通常の方法に従って、カプセル剤、錠剤、粉末剤、顆粒剤、ドリンク剤、注射剤、点滴剤等に製剤することができ、経口および経口のいずれの方法によっても投与される。更に、アルコール飲料やミネラルウォーターに用時添加する易溶性製剤としてもよい。

また、本発明の飲食物においてもまた通常の方法に従ってアラニン由来ジペプチドは、あらゆる飲食物、例えばキャンディー、ビスケットなど

の菓子類、コーラなどの炭酸飲料をふくむソフトドリンク、ミルク飲料、果汁飲料、コーヒー、紅茶などの嗜好飲料などの飲料類、チーズなどの乳製品類などの飲食物に含有される。例えばドリンク剤の場合には、必要に応じ、他の生理活性成分、ミネラル、ビタミン、ホルモン、栄養成分、香味剤等を混合することにより、嗜好飲料的性格をもたせることもできる。ドリンク剤の変形例として、ミネラルウォーターの形とすることも可能である。

上記製剤および飲食物のアセトアルデヒド毒性抑制効果を十分に発揮させるためには有効成分のジペプチドは単独または合計量で1回服用または投与当たり0.5-20g含まれることが好ましい。この量はヒトに不快な症状を引き起こすアセトアルデヒドの濃度には飲酒量の多少にかかわらず大きな違いがなく、約20μモル/l以上の血中濃度に達すれば大部分の人に何らかの症状が出ると考えられる事実に基づき定められたものである。但し、有効成分は栄養素としてのジペプチドであるから、1回分当たり20g以上とすることは本発明の効果を

何ら損なうものではない。

本発明の製剤および飲食物は、アセトアルデヒドの好ましくからぬ作用を抑制するため、アルコール飲料摂取の前、中、後に予防的または治療的に使用される。

#### 〔実施例〕

以下に、実施例を用いて本発明をさらに詳しく説明するが、もとより本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。

#### 試験例1

本発明に係わるアラニン由来ジペプチドをそのアセトアルデヒドの毒性抑制作用を確認するためにL-α-アラニンと共に以下の試験に供した。

#### (1)測定方法

(i)実験動物：CDF<sub>1</sub>雄性マウス(日本チャールズリバー)を1週令で購入し、1週間の予備飼育の後実験に用いた。

(ii)飼育条件：マウスは室温23±1℃、湿度55±5%、換気回数12-15回/時間(オールフレッシュエア方式)、照明時間(12時間/日)(午前7時点灯、午後7時

消灯)に設定された飼育室でポリイソペンテンケージ(日本チャールズリバー製、335×335×1700mm)に6匹ずつ飼育した。固形飼料CE-2(日本クレア)および飲料水は自由に摂取させた。

(iii)試薬の調整:アセトアルデヒドは蒸留水にて希釈し、投与量が11ミリモル/kgになる様に調整した。また、L-α-アラニンおよびアラニン由来ジペプチド[L-アラニル-L-バリン、L-アラニル-L-ロイシン、L-ロイシル-L-アラニン]は投与量が11ミリモル/kgになるように脱イオン水に溶解して試験に供した。すべての注射量は10ml/kgとした。

(iv)アセトアルデヒド急性致死抑制試験:L-α-アラニンおよび各ジペプチドを腹腔内投与し、30分後にアセトアルデヒドを腹腔内投与した。アセトアルデヒド投与2時間後および2週間後の生存率を観察した。

(v)統計処理:効果判定基準としては1%検定を用いた。

## (II) 結果

下記表Iに示す様に、蒸留水を投与した対照群

において11ミリモル/kgのアセトアルデヒドを腹腔内投与した場合の生存率は、2時間後および2週間後において16.1%であった。一方、L-α-アラニン 11ミリモル/kgをアセトアルデヒド投与30分前に腹腔内投与すると、2時間後に73.3%、2週間後に70.0%のマウスが生存した。

アラニン由来ジペプチドについては有効なアセトアルデヒドの毒性抑制作用が認められ、特にL-アラニル-L-バリン、L-アラニル-L-ロイシン、L-ロイシル-L-アラニンについて有意な差が認められた。その中でも、L-アラニル-L-バリンを前投与した場合の生存率は、2時間後で86.1%、2週間後で83.3%であり、L-α-アラニンよりも高い傾向が認められた。

以上の結果から本発明に係わるアラニン由来ジペプチドが優れたアセトアルデヒド毒性抑制剤であること、さらにL-アラニル-L-バリンがL-α-アラニンより効果が強い傾向が認められ、より望ましいアセトアルデヒド毒性抑制剤であることがわかる。

表I L-α-アラニンおよびアラニン由来ジペプチドによるアセトアルデヒド毒性の軽減

被試化合物	投与2時間後 生存匹数 /使用匹数 (%)	投与2週間後 生存匹数 /使用匹数 (%)
蒸留水(対照)	12/73 16.1	12/73 16.1
L-α-アラニン	44/60 73.3**	40/60 70.0**
L-アラニル-L-バリン	31/36 86.1**	30/36 83.3**
L-アラニル-L-ロイシン	24/36 66.7**	20/36 55.5**
L-ロイシル-L-アラニン	31/48 64.6**	29/48 60.4**

アセトアルデヒド 12m mole/kg

ジペプチド 11m mole/kg

\*\* : 1% 有意

### 実施例1 (カプセル剤の製造)

L-アラニル-L-バリン	150mg
乳糖	41mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
計	200mg

以上を1カプセル当たりの量とする。

上記の割合でL-アラニル-L-バリンと乳糖を混合し打錠したのち粉碎し、ステアリン酸マグネシウムを混ぜる。混合物をそれぞれ2号カプセルに充填した。

### 実施例2 (錠剤の製造)

L-アラニル-L-ロイシン	200mg
乳糖	50mg
計	250mg

以上を1錠当たりの量とする。

上記の割合でL-アラニル-L-ロイシンと乳糖を混合し打錠した。

### 実施例3 (ドリンク剤の製造)

L-ロイシル-L-アラニン	10kg
呈味:DL-酒石酸ナトリウム	1g
コハク酸	0.03g
酸味:クエン酸	100g
ビタミン:ビタミンC	100g
香料	100ml
塩化カリウム	10g
硫酸マグネシウム	5g

上記の成分を配合し、水を加えて1001とし、次いで二酸化炭素を吹き込み、炭酸入りドリンク剤を製造した。

【発明の効果】

以上説明したとおり、本発明のアセトアルデヒドの毒性抑制剤および飲料物は、より健康的にアルコール飲料を嗜むことを可能とするものである。また、その有効成分がアミノ酸であり、ヒトに対して極めて安全である。日本人の約50%にアルデヒド脱水素酵素の欠損が見られるが、これらの人々がアルコール飲料を安心して健康的に楽しむためにも本発明のアセトアルデヒドの毒性抑制剤および飲食物は非常に有用である。

本発明における有効成分のアラニン由来ジペプチドは、アルコール飲料に直接添加してアセトアルデヒドの毒性抑制に役立てることも可能である。

特許出願人 サントリー株式会社

代理人 弁理士 湯浅 泰三



(外 4 名)

第1頁の続き

⑤Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号
A 23 L 2/26		6977-4B
C 07 K 5/06	Z	8318-4H
// C 07 C 31/08		6958-4H
47/06	Z	9049-4H

⑦発明者 好田 裕史 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー株式会社基礎研究所内